

乌苯美司联合化疗用于恶性肿瘤的系统评价^Δ

孟慧^{1,2*}, 孙旭², 念家云^{1,2}, 马云飞², 王笑民^{2#} (1.北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2.首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

中图分类号 R730.58; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3387-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.21

摘要 目的:系统评价乌苯美司联合化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Central、PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集乌苯美司联合化疗(试验组)对比单纯化疗(对照组)用于恶性肿瘤的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评价标准评价纳入研究质量,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 项 RCT,包括 762 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者近期有效率[RR=1.24, 95% CI(1.08, 1.43), $P=0.002$]、生存质量(KPS)评分改善率[RR=1.69, 95% CI(1.46, 1.95), $P<0.001$]显著高于对照组,胃肠道毒性发生率[RR=0.74, 95% CI(0.57, 0.94), $P=0.02$]和白细胞抑制发生率[I[°]~IV[°](用药≤3个月):RR=0.54, 95% CI(0.37, 0.79), $P=0.002$; III[°]~IV[°]:RR=0.44, 95% CI(0.29, 0.68), $P<0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:乌苯美司联合化疗用于恶性肿瘤,可以提高患者的近期疗效,改善生存质量,降低胃肠道毒性和骨髓毒性。

关键词 乌苯美司;恶性肿瘤;系统评价;Meta分析;疗效;安全性

Ubenimex Combined with Chemotherapy in the Treatment of Malignant Tumor: A Systematic Review

MENG Hui^{1,2}, SUN Xu², NIAN Jiayun^{1,2}, MA Yunfei², WANG Xiaomin² (1. Graduate School of Beijing University of TCM, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of ubenimex combined with chemotherapy in the treatment of malignant tumor, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from Central, PubMed, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about ubenimex combined with chemotherapy (trial group) vs. single chemotherapy (control group) in the treatment of malignant tumor were collected. The quality of studies were evaluated by bias risk evaluation criteria of Cochrane system evaluator manual 5.1.0 after screening literatures and extracting data. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 762 patients. The results of Meta-analysis showed that: shorter-term response rate [RR=1.24, 95% CI(1.08, 1.43), $P=0.002$] and the improvement rate of life quality Karnofsky score [RR=1.69, 95% CI(1.46, 1.95), $P<0.001$] in trial group were significantly higher than control group; the incidence of gastrointestinal toxicity [RR=0.74, 95% CI(0.57, 0.94), $P=0.02$] and leucocyte suppression rate [I[°]-IV[°](<3 months):RR=0.54, 95% CI(0.37, 0.79), $P=0.002$; III[°]-IV[°]:RR=0.44, 95% CI(0.29, 0.68), $P<0.001$] were significantly lower than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Ubenimex combined with chemotherapy can improve malignant tumor, shorter-term efficacy and life quality, and reduce gastrointestinal and marrow toxicity.

KEYWORDS Ubenimex; Malignant tumor; Systemic review; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

恶性肿瘤作为全球较大的公共卫生问题之一,极大危害人类的健康,目前其手段包括手术、放疗、化疗等。化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用显著,但其无明显的靶向性,对正常细胞也具有杀伤作用,会产生造血系统、消化系统、免疫系统等常见的不良反应,影响肿瘤患者的

生存质量。乌苯美司(Ubenimex)又名 *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-氨基-2-羟基-4-苯丁酰]-*L*-亮氨酸,是从橄榄网状链霉菌培养液中分离所得的氨肽酶抑制剂。有研究表明,乌苯美司有明显的抗肿瘤作用和免疫调节功能^[1]。CD13 是乌苯美司主要的作用靶点^[2],通过抑制 CD13 的氨肽酶活性,乌苯美司可抑制肿瘤细胞对细胞外基质的降解,从而抑制肿瘤细胞的侵袭^[3],还能抑制多种肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞凋亡^[2,4]。作为恶性肿瘤治疗的辅助用药,乌苯美司已经广泛应用于临床。多项研究报道其与化疗药物联用有“增效减毒”作用,但各项研究样本量较小,所得结论参考价值有限,且目前尚未见相关系统评

^Δ 基金项目:北京市科技计划课题(No.D161100005116005、Z131107002213037);北京市医院管理局临床技术创新项目(No.XM-LX201410)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: daisyman@sina.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

价报道。因此,本研究参照 Cochrane 系统评价的方法,对乌苯美司联合化疗用于恶性肿瘤的有效性和安全性进行评价,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种仅限于英文和中文。②研究对象:经病理/细胞学诊断为恶性肿瘤的患者,年龄、性别、肿瘤类型不限。③干预措施:对照组患者单纯给予化疗,试验组患者在化疗基础上加用乌苯美司。④结局指标:疗效指标包括近期有效率或者生存质量(KPS)评分改善率;安全性指标指不良反应发生率。近期疗效评价按照 WHO 抗肿瘤药物观察疗效标准评定疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),近期有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[5-6]。KPS评分改善:治疗后KPS评分较治疗前增加 ≥ 10 分;稳定:治疗后KPS评分较治疗前变化 < 10 分。骨髓毒性按照 WHO 急性毒性分级标准分为0~IV级,胃肠道反应按照 WHO 急性毒性分级标准分为0~IV级^[6]。

1.1.2 排除标准 ①不能满足纳入标准的研究;②非RCT;③重复发表或者抄袭的研究;④两组合并其他用药的研究。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、Central、PubMed,检索时限为各数据库建库起至2015年11月。中文检索词包括:“乌苯美司”“化疗”“肿瘤”;英文检索词包括:“Ubenimex”“Chemotherapy”“Oncology”。对所有检索到的文献,通过查阅其参考文献扩展检索范围,以期尽量增加RCT资料。

1.3 文献筛选

首先,两位评价员通过阅读摘要筛选初步符合要求的研究,然后通过阅读全文确定最终纳入的研究,最后两名评价员对筛选结果进行交叉核对。若两位评价员对文章筛选的结论不一致,通过讨论或交由第三位研究者进行裁决协助解决。

1.4 方法学质量评价与数据提取

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评价标准对所有纳入研究进行质量评价,内容包括:1)随机方法;2)是否采用盲法;3)是否采用分配隐藏;4)结果数据完整性;5)选择性报告研究结果。据此将纳入文献质量分为三级——低度偏倚(A级):满足所有质量标准;中度偏倚(B级):有一条或一条以上的质量标准为部分满足;高度偏倚(C级):有一条或一条以上的质量标准为不满足。两位评价员独立交叉对所有符合纳入标准的文章进行质量评价,若有分歧,通过讨论或交由第三位研究者进行裁决。通过讨论制定标准数据提取表,提取内容包括:作者姓名、文献发表年份、疾病名称和分

期、干预措施、试验样本数等。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件对数据进行 Meta 分析。二分类变量以相对危险度(RR)作为统计量,并采用 χ^2 检验判断。如果 $P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并采用亚组分析对可能的异质性原因进行探讨。当统一结局指标纳入研究足够多($n \geq 10$)时,则进行倒漏斗图分析,观察是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到相关文献 407 篇,去重后阅读 320 篇文献的摘要,排除 212 篇非临床试验文章,然后阅读剩余 108 篇文章的方法学部分,排除 90 篇不符合纳入标准的文章和 6 篇有合并用药的文章,最终纳入 12 篇(项)研究^[7-18]进行 Meta 分析。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价

12 项研究涉及 762 例患者。纳入研究样本量为 30~90 例,肿瘤类型包括卵巢癌^[7]、肺癌^[11]、胃癌^[12,15-16]、肝癌^[17-18]、食管癌^[13]、肠癌^[9-10,16]、白血病^[8,14]等,包含了 I~IV 期的肿瘤患者,采用的化疗方案有紫杉醇+顺铂(TP 方案)^[7,11]、氟达拉滨+阿糖胞苷(FLAG 方案)^[8]、奥沙利铂+卡培他滨(XELOX 方案)^[9]、卡培他滨^[10]、草酸铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(OLF 方案)^[12]、顺铂+氟尿嘧啶(DF 方案)^[13]、阿糖胞苷+阿霉素(CAG 方案)^[14]、多西他赛+顺铂(DP 方案)+替加氟^[15]、奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX 方案)^[16]和肝动脉栓塞化疗(TACE)^[17-18]等;乌苯美司剂量为 30 mg/d^[7-8,10-18]和 10 mg/d^[9],使用时间为 6 个月^[7,11-12,16-18]和 8 周^[8-10,13-15]。

12 项研究均为 RCT。除 1 项研究提及随机方法和试验结果完整性外^[16],其他所有研究对是否采用盲法、分配隐藏方法以及是否存在选择性报道均未提及。纳入研究质量均为 C 级,属于低质量研究。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 近期有效率 10 项研究报道了近期有效率,合计 618 例患者,其中试验组 329 例,对照组 289 例^[7-14,17-18]。各研究间无统计学异质性($P=0.82$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图 1。Meta 分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.24,95%CI(1.08,1.43), $P=0.002$]。

2.3.2 KPS 评分改善率 9 项研究报道了 KPS 评分改善率,合计 607 例患者,其中试验组 333 例,对照组 274 例^[7,9-13,15-17]。各研究间无统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,试验组患者 KPS 评分改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.69,95%CI(1.46,1.95), $P < 0.001$]。

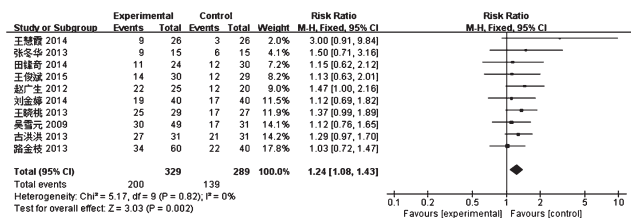


图1 两组患者近期有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Meta-analysis forest plot of shorter-term response rate in 2 groups

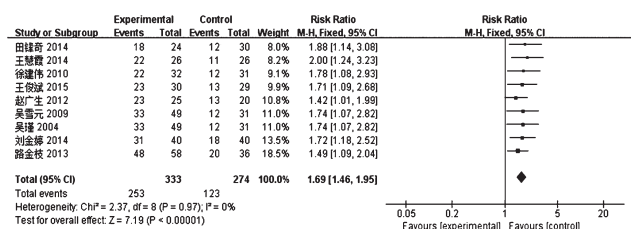


图2 两组患者KPS评分改善率的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of improvement rate in KPS score in 2 groups

表1 不同程度白细胞抑制发生率的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of the incidence of different levels of leukocyte suppression rate

指标	用药时间,月	发生例数		分析模型	RR(95%CI)	P
		试验组	对照组			
I°~IV° 白细胞抑制发生率	≤3	24	49	固定效应模型	0.54(0.37,0.79)	0.002
	>3	94	71		1.01(0.93,1.10)	0.75
III°~IV° 白细胞抑制发生率		29	32	固定效应模型	0.44(0.29,0.68)	<0.001

2.4 发表偏倚分析

以近期有效率为指标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图4。由图4可知,各研究散点对称性较差,右下方孤立圆点说明该项研究样本量较小,会在一定程度上夸大试验结果,提示本研究所得结论存在发表偏倚可能。

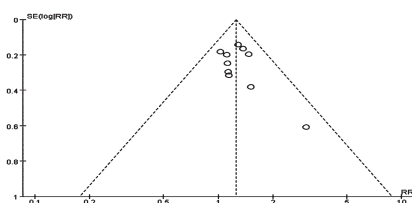


图4 近期有效率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of shorter-term response rate

3 讨论

目前化疗药物应用于恶性肿瘤患者,对延长肿瘤患者生存期起到了重要作用。但化疗药物引起的不良反应,亦引起了临床重视。在临床实际治疗中,常在应用化疗药物的同时加用相关药物提高化疗药物的疗效,降低其毒性。本次系统评价结果表明,试验组患者近期有效率和KPS评分改善率均显著高于对照组,胃肠道毒性发生率和白细胞抑制发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。

2.3.3 胃肠道毒性发生率 5项研究报道了胃肠道毒性发生率,合计290例患者,其中试验组145例,对照组145例^[9-11,13,17]。各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=14%$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道毒性发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.74, 95% CI (0.57, 0.94), $P=0.02$]。

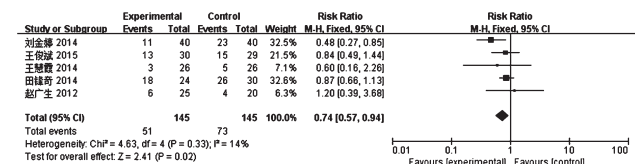


图3 两组患者胃肠道毒性发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of the incidence of gastrointestinal toxicity in 2 groups

2.3.4 白细胞抑制发生率 6项研究报道了I°~IV°白细胞抑制发生率^[7,9-11,13,17],3项研究报道了III°~IV°白细胞抑制发生率^[7,11,13],Meta分析结果见表1。

本研究的局限性:(1)虽然均为RCT,但未提及随机方案选择及是否采用盲法,并且无脱落、失访等相关信息,纳入研究质量均不高;(2)所有研究均未提及分配隐藏,因此可能存在选择性偏倚、实施性偏倚等潜在可能;(3)部分研究中给药剂量及用药时间不一致,通过Meta分析无法分析出最佳的用药剂量及用药周期;(4)各研究间基线有差异,患者应用化疗方案不同,药物敏感性不一样,作用于个体后产生的副反应程度也不一样;(5)现阶段检索到乌苯美司联合化疗用于单一系统肿瘤的文獻较少,故无法针对某一类型肿瘤进行分析。

综上所述,乌苯美司联合化疗用于恶性肿瘤,可以提高患者的近期疗效,改善生存质量,降低胃肠道毒性和骨髓毒性。

参考文献

- [1] 胡承波,傅亚,孙向卫.乌苯美司抗癌作用的研究进展[J].中国药房,2013,24(32):3061-3063.
- [2] Ino K, Goto S, Okamoto T, et al. Expression of aminopeptidase N on human choriocarcinoma cells and cell growth suppression by the inhibition of aminopeptidase N activity[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85(9):927-933.
- [3] Yoneda J, Saiki I, Fujii H, et al. Inhibition of tumor invasion and extracellular matrix degradation by ubenimex: bestatin[J]. *Clin Exp Metastasis*, 1992, 10(1):49-59.
- [4] 黄冬梅,崔金全,陶银贵.乌苯美司对JAR, SKOV3和

骨折患者切开内固定术围术期使用不同疗程抗菌药物预防感染的Meta分析^Δ

刘冬*,张晋,刘子昀,张晓钰,姜凤丽,乌伊萍(宝鸡市中心医院临床药学室,陕西宝鸡 721008)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3390-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.22

摘要 目的:系统评价骨折患者切开内固定术围术期应用单剂量与多剂量抗菌药物预防手术部位感染的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,查找闭合性骨折患者行切开内固定术治疗后,围术期应用单剂量(试验组)与多剂量(对照组)抗菌药物预防手术部位感染的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并按照改良的Jadad评分量表评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入8项RCT,合计3 457例患者。Meta分析结果显示,两组患者手术部位感染率比较,差异无统计学意义[OR=1.02,95%CI(0.63,1.66),P=0.94]。依据用药不同选择使用头孢唑啉的研究进行亚组分析,Meta分析结果显示,手术部位感染率比较,差异仍无统计学意义[OR=1.33,95%CI(0.55,3.20),P=0.52]。结论:闭合性骨折行切开内固定术治疗患者,围术期推荐单剂量预防性应用抗菌药物。

关键词 闭合性骨折;预防性应用抗菌药物;手术部位感染;Meta分析;疗效

Prevention Effects of Different Treatment Courses of Antibiotics in Fracture Patients during Perioperative Period of Incision Internal Fixtion: A Meta-Analysis

LIU Dong, ZHANG Jin, LIU Ziyun, ZHANG Xiaoyu, JIANG Fengli, WU Yiping (Dept. of Clinical Pharmacy, Baoji Central Hospital, Shaanxi Baoji 721008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacies of perioperative application of single-dose and multi-

- 3AO细胞体外生长的抑制作用[J].郑州大学学报(医学版),2005,40(4):641-644.
- [5] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003:33-34.
- [6] 陈振东,孙燕,王肇炎.实用肿瘤并发症诊断治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,1997:370.
- [7] 路金枝,王继芳.乌苯美司在晚期卵巢癌化疗中的应用[J].中国民康医学,2013,25(13):37-39.
- [8] 张冬华,张辉,刘俊冀,等.乌苯美司片联合改良FLAG方案治疗难治性急性髓系白血病的疗效观察[J].医学临床研究,2013,30(12):2434-2437.
- [9] 刘金婷,郝仲芳,孙寿广,等.乌苯美司片联合XELOX方案治疗大肠癌疗效观察[J].吉林医学,2014,35(33):7385-7386.
- [10] 王慧霞.乌苯美司联合卡培他滨治疗晚期老年结肠癌临床观察[J].医药论坛杂志,2014,35(8):29-30.
- [11] 王俊斌,郑荣生,杨燕,等.乌苯美司联合化疗对晚期肺癌患者临床疗效和免疫功能的影响[J].免疫学杂志,2015,31(7):599-602.
- [12] 吴雪元.乌苯美司联合OLF方案治疗晚期胃癌临床观察[J].右江医学,2009,37(5):535-536.
- [13] 田锋奇.乌苯美司联合DF方案治疗晚期食管癌的效果观察[J].河南医学研究,2014,23(12):27-29.
- [14] 王晓桃,刘健,唐荣芳,等.乌苯美司联合CAG方案治疗老年及难治性急性髓系白血病患者临床分析[J].白血病·淋巴瘤,2013,22(10):623-626.
- [15] 徐建伟,黄新恩,霍介格.乌苯美司胶囊对晚期胃癌化疗患者影响的临床研究[J].癌症进展,2010,8(6):626-629,640.
- [16] 吴瑾,周红凤,王翠华,等.乌苯美司对消化道癌症化疗患者生活质量及免疫功能影响的比较[J].中国临床康复,2004,8(29):6299-6301.
- [17] 赵广生,唐顺雄,刘影,等.明胶海绵微粒TACE联合乌苯美司胶囊治疗肝癌的临床研究[J].山东医药,2012,52(8):85-86.
- [18] 古洪洪,彭刚,徐振科.明胶海绵微粒经导管动脉化疗栓塞术联合乌苯美司胶囊治疗肝癌的临床疗效研究[J].当代医学,2015,19(19):36-37.

Δ 基金项目:陕西省卫生厅卫生科研基金项目(No.2010H42)

* 副主任药师,硕士。研究方向:药理学、临床药学、医院药学。
电话:0917-3397540。E-mail:liudong691122@126.com

(收稿日期:2016-09-10 修回日期:2017-05-26)

(编辑:申琳琳)